

Über das Verhalten der 17-Ketosteroide
in der Chirurgie
unter dem Einfluß verschiedener Stressoren

von

IRIS SLAJER

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik München
Direktor: Professor Dr. E. K. F r e y

Über das Verhalten der 17-Ketosteroide
in der Chirurgie
unter dem Einfluß verschiedener Stressoren

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München



vorgelegt von
Iris S l a j e r
aus Hannersdorf (Sudetengau)
München 1957

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Prof. Dr. E. K. Frey

Dekan: Prof. Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.57

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Einleitung und Problemstellung	1
Chemie der neutralen 17-Ketosteroide	2
Ausscheidung der 17-Ketosteroide und ihre Ab- hängigkeit von der Harnmenge	10
Herkunft der 17-Ketosteroide	11
Abhängigkeit der normalen 17-Ketosteroidaus- scheidung von Alter und Geschlecht	15
Pharmakologische Wirkung der 17-Ketosteroide	16
Nachweismethoden	17
Klinisch beobachtete Ausscheidungswerte der 17-Ketosteroide	19
Methodik	22
Ergebnisse	24
Besprechung der Ergebnisse	36
Literaturverzeichnis	
Lebenslauf	

Einleitung und Problemstellung

Unter den "neutralen 17-Ketosteroiden" versteht man eine Reihe von Hormonen bzw. Hormonabbauprodukten, die chemisch verwandt sind und schon aus rein analysetechnischen Gründen meist in ihrer Gesamtheit erfaßt werden.

Die Ausscheidungsmenge der neutralen 17-Ketosteroide im Urin steht in engem Zusammenhang mit der Hypophysen-Nebennierenrinden-Tätigkeit und den Sexualdrüsen und damit auch in Beziehung zu den gesamten innersekretorischen Vorgängen des Körpers.

Die 17-Ketosteroide erlauben uns daher einen weitgehenden Einblick in die Reaktionslage des Organismus.

Die Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, an Hand der 17-Ketosteroidausscheidung im Urin von Patienten mit verschiedenen chirurgischen Erkrankungen, die Reaktionslage vor und nach verschiedenen Belastungen zu bestimmen.

Chemie der 17-Ketosteroide

Zu den Steroiden, die eine Gruppe wichtiger, verwandter und ähnlich konfigurierter Substanzen umfassen, gehören die Nebennierenrindenhormone, die Sexualhormone, die Herzglykoside, die Saponine und die Gallensäuren, sowie verschiedene Derivate dieser Stoffe.

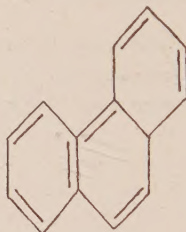
Wie schon aus der Bezeichnung 17-Ketosteroid hervorgeht, handelt es sich um Steroidkörper, die am Kohlenstoff C-17, ein Sauerstoffatom, eine sogenannte C=O Ketogruppe tragen.

Die Steroide leiten sich alle von dem bekannten "Cyclopentanoperhydrophenantren" ab.

Die einzelnen Bausteine sind:



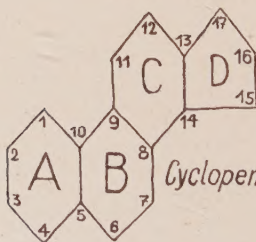
Benzol



Phenantren



Cyclopentan



Cyclopentanoperhydrophenantren

An diesem Grundgerüst besitzen die meisten aus dem Urin isolierten Hormone und Hormonabbauprodukte eine verschieden große Zahl von Hydroxyl-, Methyl- und Ketogruppen. Außerdem kommen häufig Doppelbindungen im Kern vor.

Je nach dem, ob die Hydroxylgruppen am gesättigten oder aromatischen Ring sitzen oder ob in der Seitenkette eine Ketolkonfiguration - CO - CH₂OH besteht, kann man alkoholische, phenolische und reduzierte Steroide unterscheiden.

Nach Z i m m e r m a n n (31) lassen sich von den gesamten 17-Ketosteroiden während des Analysenganges die phenolischen 17-Ketosteroide, wie z. B. das Oestron, Equilin und Equilienin, durch Ausschütteln mit Natronlauge abtrennen. Durch Ausschütteln mit Na₂CO₃ werden die sauren Anteile entfernt und die zurückbleibenden 17-Ketosteroide bezeichnet man als "neutrale 17-Ketosteroide" oder einfach als 17-Kst.

Bisher konnten 18 chemisch unterschiedliche, neutrale 17-Ketosteroide aus dem menschlichen Harn extrahiert werden.

Androsteron (Androstan-3(β)-ol-17-on)

besitzt 1/10 der androgenen Aktivität des Testosterons. Es wurde aus dem Urin normaler und kastrierter Männer, normaler und kastrierter Frauen, von Mädchen und Frauen mit Hyperplasie und Tumoren der Nebennierenrinde, von schwangeren Frauen und von einem Mann mit Zwischenzellentumor des Hodens isoliert.

Aetiocholanolon (Aetiocholan-3(β)-ol-17-on)

biologisch inaktiv. Ein Umwandlungsprodukt des Testosterons und Dehydroisoandrosterons. Seine Vorläufer entstehen in der Nebennierenrinde und dem Hoden. Es wurde aus dem Urin normaler und kastrierter Männer, sowie von Mädchen und Frauen mit Nebennierenrindenhyperplasie und Tumoren isoliert.

Dehydroisoandrosteron (Δ⁵-Androsten-3(β)-ol-17-on)

besitzt 1/3 der androgenen Aktivität des Androsterons. Es stammt lediglich aus der Nebennierenrinde; dabei ist es unbekannt, ob es hier bereits als solches gebildet wird oder ob es andere Vorläufer besitzt. Es wurde im Urin von kastrierten Männern und normalen und kastrierten Frauen gefunden. Bei Nebennierenrindentumoren kommen große Mengen zur Ausscheidung. Gleichfalls erhöhte Werte, wenn auch nicht so hoch, finden wir bei Hyperplasie der Rinde.

Androstandion (Androstan-3,17-dion)

Seine wahrscheinlichen Vorläufer sind Testosteron und Dehydroandrosteron. Isoliert wurde es aus dem Urin normaler Männer und Frauen.

Isoandrosteron (Androstan-3(ß)-ol-17-on)

besitzt nur geringe biologische Aktivität. Es ist ein Umwandlungsprodukt des Testosterons beim Mann. Wurde auch in geringer Menge aus dem Urin normaler Frauen und Frauen mit Nebennierenrindenhyperplasie isoliert. Sein Vorkommen im Urin ist nicht konstant.

Etiocholandion (Etiocholan-3,17-dion)

wurde im Harn von gesunden Männern und Frauen sowie von Frauen mit Hypertonie und Morbus Cushing gefunden.

Androstendion (Δ^4 Androsten, 3,17-dion)

ist wahrscheinlich ein Umwandlungsprodukt des Testosterons und Dehydroisoandrosterons. Wurde isoliert aus dem Urin von Männern mit Nebennierenrindenhyperplasie.

11-Hydroxyandrosteron (Androstan-3(&),11(ß)-diol,17-on)

weist 1/4 der androgenen Aktivität des Androsterons auf. Sein Vorläufer entstammt wahrscheinlich der Nebennierenrinde. Gefunden wurde es im Urin von Mädchen und Frauen mit Hyperplasie und Tumoren der Nebennierenrinde, sowie im Harn normaler Männer und im Harn von Mädchen mit Virilismus.

11-Hydroxyetiocholanolon (Etiocholan-3(&),11(ß)-diol,17-on)

Sein Vorläufer wird in der Nebennierenrinde gebildet.

11-Ketoandrosteron (Androstan-3(&)-ol,11,17-dion)

ist ebenfalls Ausscheidungsprodukt eines Rindensteroids.

11-Ketoetiocholanolon (Etiocholan-3(&)-ol,11,17-dion)

ist wahrscheinlich ein physiologisches Umwandlungsprodukt eines oder mehrerer Steroide der Nebennierenrinde. Wurde isoliert aus dem Harn von normalen Männern und Frauen sowie von Patienten mit Brustdrüsen- und Prostatacarcinom, lymphatischer Leucämie und von Kranken mit einem Adrenogenitalem Syndrom.

Δ^2 (oder 3) Androsten-17-on

ein Dehydrationsprodukt des Androsterons. Wurde gewonnen aus dem Urin normaler Männer, ovariectomierter Frauen und von Frauen mit Nebennierenrindenhyperplasie.

$\Delta^{3,5}$ Androstadien-17-on

besitzt schwache androgene Wirkung. Wurde isoliert aus dem Urin von gesunden und ovariectomierter Frauen, von Männern und Mädchen mit Nebennierenrindentumoren, sowie von Frauen mit Nebennierenrindenhyperplasie.

3-Chlor, Δ^5 -Androsten, 17-on

entsteht wahrscheinlich erst im Verlauf des Analysenganges während der Hydrolyse durch Anlagern von Salzsäure. Es wurde von mehreren Untersuchern aus verschiedenen Urinen isoliert.

Δ^9 ^{11} -Androsten, 3(&)-ol, 17-on

wurde isoliert aus dem Urin normaler Männer und eines Mädchens mit Virilismus.

Δ^{11} Androsten, 3(&)-ol, 17-on

besitzt 1/4 der androgenen Aktivität des Androsterons und ist ein Dehydrationsprodukt des 11-Hydroxyandrosterons. Wurde isoliert aus dem Urin von Mädchen mit Nebennierenrindentumoren und von einem Mädchen mit Virilismus.

Δ^9 ^{11} -Etiocholen, 3(&)-ol, 17-on

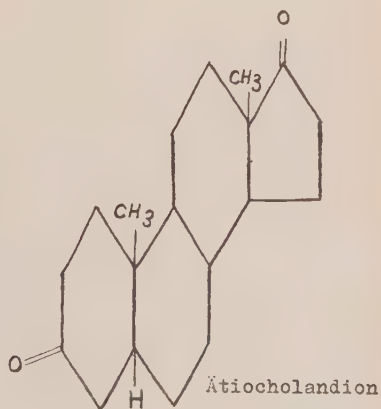
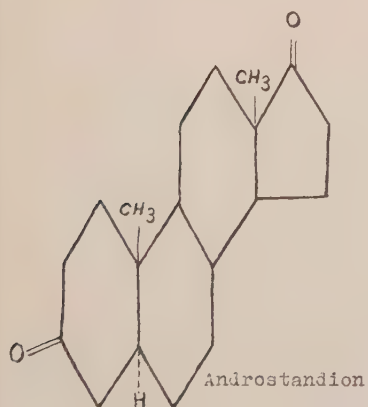
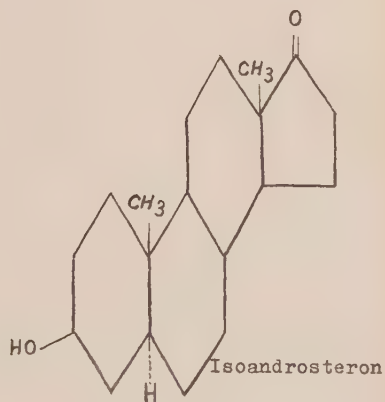
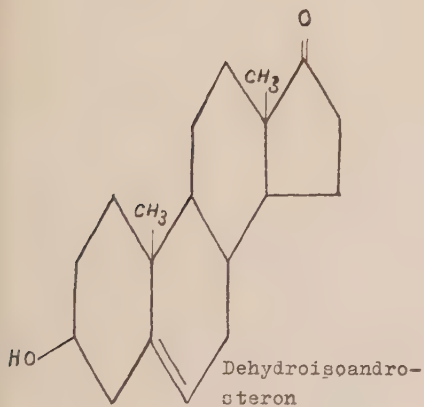
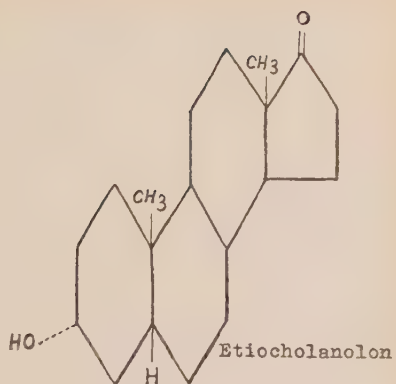
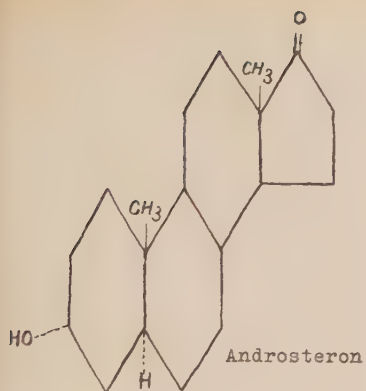
ist ein Dehydrationsprodukt des 11-Hydroxyetiocholanolons. Wurde isoliert aus dem Urin eines Patienten mit Brustkrebs, einiger Kranker mit Prostatacarcinom, Magenkrebs, mit essentieller Hypertonie und mit Cushing-Syndrom. Außerdem wurde es aus dem Urin von zwei Personen im Alter von 72 und 76 Jahren, die keine Krankheitssymptome zeigten, isoliert.

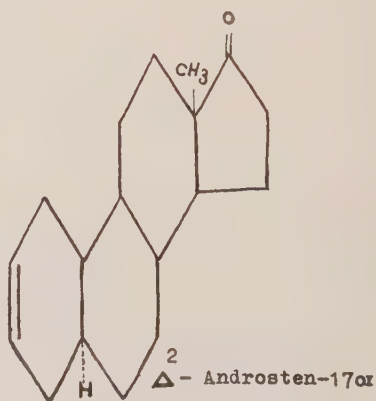
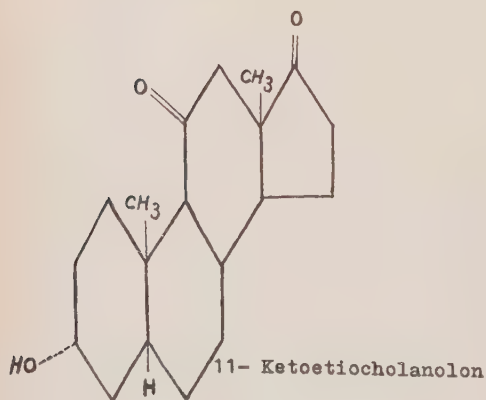
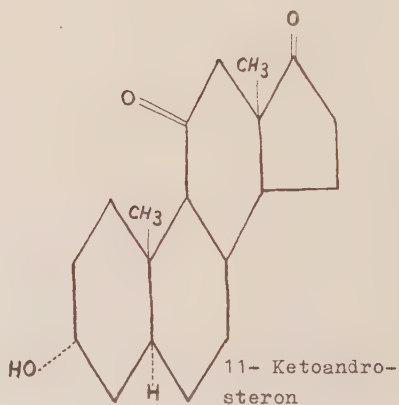
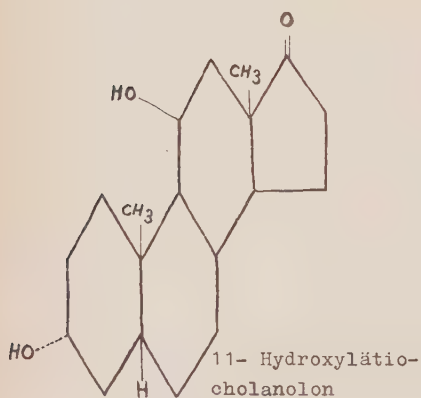
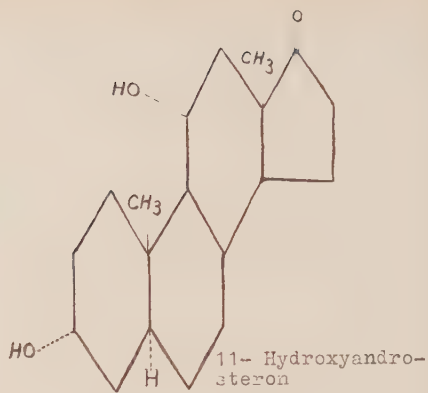
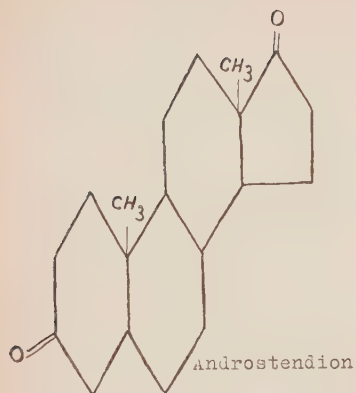
&-Androsten, 6-ol, 17-on

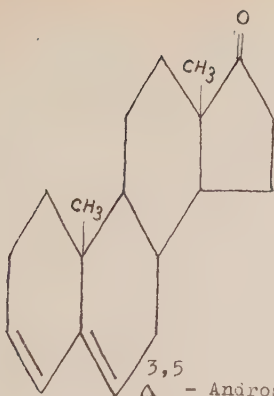
wurde aus dem Urin eines Kranken mit Nebennierenrindentumor isoliert. Möglicherweise entsteht es erst während des Analysenganges bei der Hydrolyse. (14)

Bestimmung ihrer Stereoformel zu Schlußfolgerung 2-3) wurden die 11 Ketosteroiden weiter untersucht. Es wurden 100%ige, sehr gute Analysen und physikalische Daten erhalten.

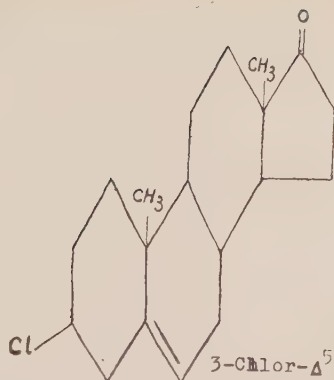
Die wichtigsten Strukturformeln der vorgenannten 17-Ketosteroiden sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.



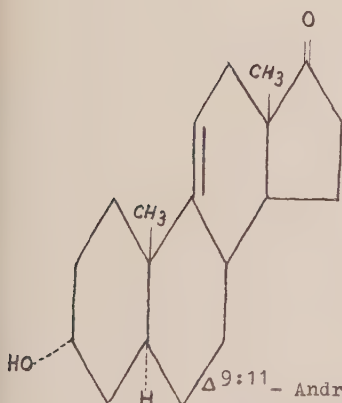




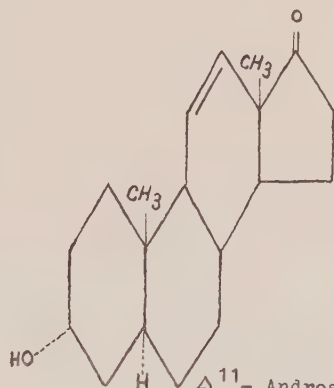
$\Delta^{3,5}$ - Androstadien



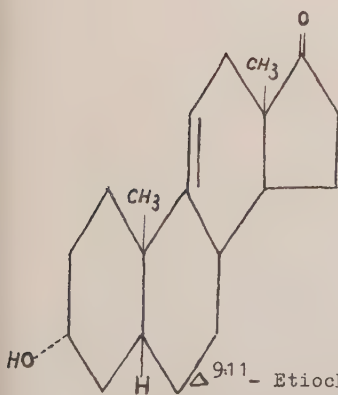
3-Chlor- Δ^5 -Androsten-17-on



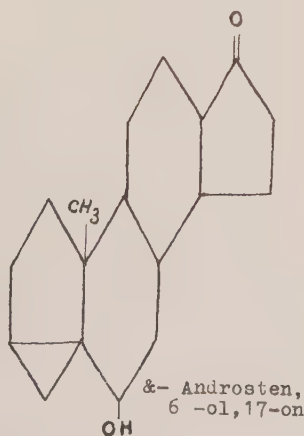
$\Delta^{9:11}$ - Androsten-3(&)-ol, 17-on



Δ^{11} - Androsten-3(&)-ol, 17-on



$\Delta^{9:11}$ - Etiocholen, 3(&)-ol, 17-on



&- Androsten, 6-ol, 17-on

Ausscheidung der 17-Ketosteroide und ihre Abhängigkeit
von der Harnmenge

Als Ausscheidungsweg wird in der Literatur allgemein der Weg über die Niere und damit Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Harn angegeben.

Die Steroidhormone sind in freiem Zustand mehr oder minder wasserlöslich. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide erfolgt jedoch nach Z i m m e r m a n n (31), A b e l i n (2), B i t m a n und C o h e n (3) in wasserlöslich gebundener und biologisch inaktiver Form, vor allem als Phosphorsäure und Glukuronsäureester.

Über andere Ausscheidungswege wie z. B. Ausscheidung im Stuhl oder über den Gallenweg konnte in der Literatur nichts gefunden werden.

Die offene Frage der Beziehung zwischen der 24-Stunden-Harnmenge und der 17-Ketosteroideausscheidung konnte von R o s e n k i l - d e (18) nach statistischer Korrelationsrechnung an Hand von 704 Bestimmungen exakt dahingehend beantwortet werden, daß sich bei einem Korrelationsfehler von + 0,174 nur 3 % der Streuungen der Tagesmengen an 17-Ketosteroiden aus den Veränderungen des Harnvolumens erklären lassen.

Da dieser Wert nicht signifikant ist, ist eine Abhängigkeit der 17-Ketosteroideausscheidung vom Harnvolumen nicht anzunehmen.

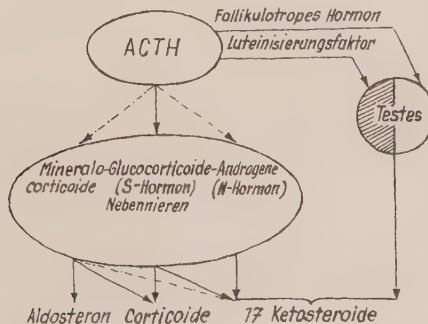
Herkunft der 17-Ketosteroide

Klinisch ist es üblich, die Hormone der Nebennierenrinde in Gruppen zu unterteilen, deren Sekretion möglicherweise an bestimmte anatomische Substrate gebunden ist. Danach sollen die drei Rindenschichten für die Bildung folgender drei Hormongruppen verantwortlich sein.

Die Zona glomerulosa für die Produktion der Mineralocorticoide,
die Zona fasciculata für die Produktion der Glucocorticoide,
die Zona reticularis für die Produktion der Androgene.

Nach den neuesten Untersuchungen von Nelson, Plies, Wilhelm, Küchmeister u. a. (12) über den Einfluß von DDD auf die Nebenniere des Hundes, wurde eine geringe Hyperplasie der äußeren Zona glomerulosa festgestellt, während die Zona fasciculata und die Zona reticularis atrophisch wurden. Aus der gleichzeitigen Beurteilung der 17-Ketosteroid- und Corticoidausscheidung geht hervor, daß die Bildung der Glucocorticoide und Androgene, wenigstens beim Hund, mit einiger Wahrscheinlichkeit an die Zona fasciculata und reticularis gebunden ist.

Ein Schema modifiziert nach Mach (15) soll dem besseren Verständnis über die Steuerung der Nebennierenrindenfunktion und die Unterteilung der einzelnen Hormongruppen dienen.



Aus diesem Schema wird ersichtlich, daß die Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der Glucocorticoide im Harn in gewisser Beziehung die Funktion der entsprechenden Nebennierenabschnitte widerspiegelt und damit Rückschlüsse auf die Sekretion der Corticosteroide und adrenalen Androgene erlaubt.

Während die 17-Ketosteroide bei der Frau ausschließlich die Androgenproduktion der Nebennierenrinde widerspiegelt (die Ovarialfunktion hat keinen entscheidenden Einfluß), spiegelt sie beim Mann sowohl die Produktion der Nebennierenrinde als auch der Zwischenzellen des Hodens wider.

Die Unterteilung der 17-Ketosteroidausscheidung in eine α - und β -Fraktion erlaubt es, die der Nebennierenrinde entstammenden Steroide von den dem Hodengewebe entstammenden, abzugrenzen.

Von D o r f m a n und Mitarbeiter (9) ist in neuerer Zeit die Forderung erhoben worden, außer den beiden längst bekannten Quellen auch noch extragonadale und extraadrenale Quellen der 17-Ketosteroide anzunehmen. Begründet wird diese Forderung mit dem von ihnen beschriebenen Versuch, wonach kastrierte und adrenaletomierte Affen immer noch $1/3$ ihres vorher normalen Wertes an 17-Ketosteroiden ausscheiden.

Auf der Suche nach den chemischen Vorläufern der 17-Ketosteroide hält es S a r t o r i u s (20) für noch nicht erwiesen, daß alle in letzter Zeit entdeckten 17-Ketosteroide getrennt voneinander von der Nebennierenrinde synthetisiert werden können. Dagegen hält er für möglich, daß viele dieser isolierten Verbindungen nur intermediäre Metaboliten sind und ihren Ursprung in nur einer Ausgangssubstanz finden.

S a r t o r i u s lehnt die vier den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussenden Kendall Compounds F, E, B und A und die den Mineralstoffwechsel und die Proliferationsphase bestimmenden Hormone, das 11-Desoxycorticosteron und das Progesteron, als Ausgangssubstanzen der 17-Ketosteroide ab.

H i r s c h m a n n und Mitarbeiter (11) allerdings halten eine

Umwandlung dieser 20-Ketosteroide in 17-Ketosteroide für möglich. Als eventuelle Zwischenprodukte geben sie zwei im Urin neu entdeckte Stoffe an, das d^5 -Pregnandiol-3(ß),17(ß)-on 20 und das 17 α -methyl- d^5 -D-homoandrostendiol-3(ß),17 α (δ)-on-17, an.

Auch eine Umkehr dieser Reaktion halten die Autoren für nicht ausgeschlossen.

Für die Möglichkeit eines Umbaus von 20-Ketosteroiden in 17-Ketosteroiden kann ferner der Befund von D o r f m a n und Mitarbeiter (9) angeführt werden. Die Autoren beobachteten nämlich bei adrenaletomierten und kastrierten Affen nach Verabreichung von Desoxycorticosterons einen bedeutenden Anstieg der 17-Ketosteroid-Ausscheidung.

Auch, Z i m m e r m a n n (32) hält die Bildung von 17-Ketosteroiden, und zwar besonders der β -17-Ketosteroide, aus Corticosteron für möglich.

D i n g e m a n s e und Mitarbeiter (8) nehmen in erster Linie das Testosteron als Ausgangssubstanz für den Umbau zu 17-Ketosteroiden an.

Neuere Versuchsergebnisse scheinen diese Auffassung zu stützen. Dies sind einerseits die zahlreichen Untersuchungen über die erhöhte Ausscheidung der 17-Ketosteroide nach Testosteron-Behandlung, andererseits einige in vitro bei Gegenwart von Lebergeweben beobachtete Reaktionen.

So ist z. B. C l a r k und K o c h a k i a n (7) eine Umsetzung von Testosteron in d^4 -Androstendion-3,17 bei Gegenwart von Kaninchenleberschnitten gelungen, auch beobachteten sie die umgekehrte Reaktion, d. h. von d^4 -Androstendion-3,17 in trans- und cis-Testosteron in Gegenwart von Rattenleber. Ebenso berichten S w e a t und S a m u e l (27) über den Abbau von Testosteron zu 17-Ketosteroiden in Gegenwart von Kückenleberschnitten.

S a m u e l und C a n l a y (19) schreiben von einer Zerstörung des Testosterons, die durch ein energiespendendes Oxydationssystem unter Beteiligung von Metallen, Sulphydrylenzymen und Teilen des Ci-

tronensäurecyclus im Lebergewebe von Ratten, Mäusen, Kaninchen und Menschen erfolgen soll, während dies in Geweben von anderen Organen nicht beobachtet werden konnte.

Abhängigkeit der normalen 17-Ketosteroidausscheidung
von Alter und Geschlecht

Da beim Mann die 17-Ketosteroide zu einem Drittel aus dem Hoden und zu zwei Dritteln aus der Nebennierenrinde, bei der Frau nur aus der Nebennierenrinde stammen, liegen die Mittelwerte der Steroidausscheidung beim Mann etwa ein Drittel höher als bei der Frau.

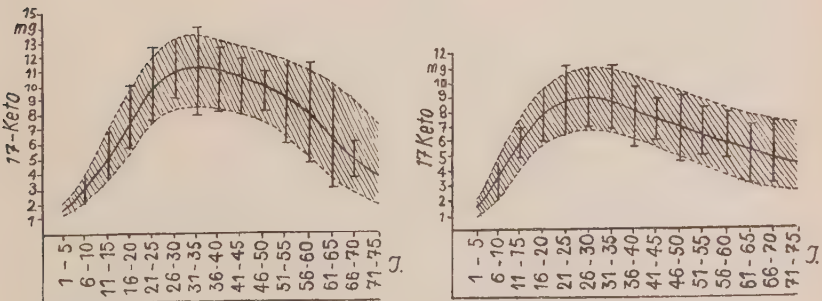
Das Lebensalter spielt bei der 17-Ketosteroidausscheidung eine Rolle.

Im Alter von 1 bis 5 Jahren liegen die Werte sehr niedrig, um dann langsam anzusteigen. Bei 25 Jahren erreichen die Werte ihr Maximum und bleiben auf dieser Höhe bis zum 40. Lebensjahr. Nach dem 40. Lebensjahr nehmen die Werte wieder ab.

Die mittlere Streubreite nimmt im Alter zu.

Aus den Werten allein läßt sich nicht entscheiden, ob es sich um die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden bei einem Mann oder einer Frau handelt, da die Streuungsbereiche sich überschneiden.

Die graphische Darstellung der statistisch ausgewerteten Ergebnisse ergibt nach Rosenkilde (30) die folgenden Abbildungen.



Pharmakologische Wirkung der 17-Ketosteroide

Die wichtigste pharmakologische Wirkung einzelner 17-Ketosteroide ist die schon lange bekannte androgene Wirkung des Androsterons und Dehydroisoandrosterons und einiger ihrer Derivate.

S e l y e (25) versuchte eine Einteilung sämtlicher Steroide nach pharmakologischen Gesichtspunkten. Er schlägt eine neue Nomenklatur vor und teilt entsprechend ihrer Wirkung ein in: folliculoide, corticoide, testoide, spermatogene, luteoide und in Steroide mit anästhetischer Wirkung.

Folliculoide Steroide sind nach S e l y e die gesamten Oestrone und einige Androsteronderivate, das neutrale 17-Ketosteroid Androsteron und die oestrogenen 17-Ketosteroide Equilin, iso-Equilin und Equilenin.

Corticoide Steroide sind nach S e l y e die Abkömmlinge des Corticosterons.

Luteoide Wirkung kommt nach S e l y e neben Progesteron und Testosteron auch dem 17-Ketosteroid d⁴-Androstendion-3,17 zu.

Als spermatogene Steroide nennt S e l y e neben Testosteron, Progesteron und Androstendiol nur ein 17-Ketosteroid, das Androsteron.

Als testoide Steroide faßt S e l y e neben Testosteron die 17-Ketosteroide Androsteron, Androstan-17-on, d⁴-Androsten-3,11,17-trien zusammen.

Anästhetische Wirksamkeit kommt nach S e l y e lediglich dem hormonell unwirksamen Aetiocholanderivaten, mit ihrem Hauptvertreter, dem Aetiocholan-3(α)-ol-17-on, zu.

S e l y e schreibt aber auch allen anderen oben aufgeführten hormonell wirksamen Steroiden anästhetische Wirkung zu.

V i n k e und M ü l l e r (29) konnten dies an Hand von Tierversuchen jedoch nicht bestätigen. Die Autoren schreiben: "Auch bei hohen Dosen von Testosteron, Oestradiol, Progesteron und Desoxycorticosteron erreichten wir keinerlei narkotischen Effekt, sondern konnten nur Intoxikationserscheinungen beobachten.

Nachweismethoden

1935 wurde von Z i m m e r m a n n (33) eine Methode zur chemischen quantitativen Bestimmung der 17-Ketosteroide angegeben.

Die bis dahin allein übliche biologische Testung der Androgene, die zwangsläufig nur einen geringen Teil der ausgeschiedenen 17-Ketosteroide erfaßt, wurde durch eine chemische Bestimmung ersetzt. Bei dem Zimmermannschen Verfahren handelt es sich um eine Anfärbung und colorimetrische Messung der 17-Ketosteroide, nachdem sie vorher in einem längeren Analysengang hydrolysiert, angereichert und von störenden Begleitsubstanzen getrennt worden waren.

Die Harnsteroide geben mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung einen stabilen, violetten Farbstoff. Z i m m e r m a n n konnte nachweisen, daß nur die 17-Ketosteroide diese stabile Färbung gegen stärkere Laugen zeigen, während die 6-, 7-, 12-, und 20-Ketosteroide und die Steroide ohne Ketogruppe keine Reaktion geben und die 3-Ketosteroide bei der angewandten Laugenkonzentration nur eine kurz auftretende, labile Färbung aufweisen, die bis zum Zeitpunkt der Messung schon wieder verschwunden ist. Die Fehlerbreite der Farb-reaktion gibt Z i m m e r m a n n mit $\pm 5\%$ an, während C a l l o w und Mitarbeiter (4) bei ihren Versuchen nur von ± 2 bis 3% berichten. Den Fehler des gesamten Analysenganges schätzt Z i m m e r m a n n auf $\pm 10\%$.

Eine Trennung der gesamten 17-Ketosteroide in die an C-3 stereoisomeren α - und β -alkoholischen 17-Ketosteroide gelingt nach T o m p s e t t (28) durch Ausfällen mit 2%iger, alkoholischer Digitonlösung bzw. Bernsteinsäureanhydrid und Pyridin.

Nach C a l l o w und E m m e n s (4) besteht die α -Fraktion zur Hauptsache aus Androsteron und Aetiocholanolan. Sie stellt physiologischerweise die größere Menge dar. Die β -Fraktion enthält neben ganz geringen Mengen von Epiandrosteron und anderen β -Steroiden fast nur Dehydroisoandrosteron und macht nach den H e r r n - r i n g ' s c h e n Untersuchungen (10) etwa 5% der gesamten 17-Ketosteroidmenge aus.

Weitere Methoden, die mehr wissenschaftliches als klinisch-praktisches Interesse vorerst besitzen, sind die Säulen- und Papierchromatographie, die Gegenstromverteilung und die Papierelektrophorese.

Klinisch beobachtete Ausscheidungswerte der 17-Ketosteroide

Pathologisch niedere Werte wurden festgestellt bei allen Krankheitsbildern, bei denen eine Nebennierenrindenunterfunktion angenommen werden kann. Dies gilt in erster Linie für morbus Addison, für den von Z i m m e r m a n n (32) und S a r t o r i u s (20) stark erniedrigte 17-Ketosteroideausscheidungswerte angegeben werden. Bei der Anorexia nervosa und bei Simmondsscher Krankheit finden sich ebenso erniedrigte Werte.

Zu einer geradezu excessiven Vermehrung der 17-Ketosteroideausscheidung im Harn kommt es bei Nebennieren-Tumoren und -Hyperplasien. Beim Cushing-Syndrom findet man oft, beim adrenogenitalen Syndrom konstant erhöhte Werte. (13)

Auch die Mitbeteiligung der Nebenniere am Zuckerstoffwechsel wirkt sich nach A b e l i n und P f i s t e r (2) auf die Ausscheidung der 17-Ketosteroide aus. Sie konnten nach oraler Zufuhr von 50 g Glucose ein Zunehmen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung von 100 bis 120 % beobachten, die meist während der ersten drei Stunden nachweisbar war.

Auch P. P o l o s a und Mitarbeiter (17) fanden bei der Mehrzahl (79 %) ihrer Diabetespatienten erhöhte 17-Ketosteroideausscheidung. Als Ursache der vermehrten Steroideausscheidung diskutieren die Autoren erstens erhöhte ACTH-Produktion als Folge einer Überfunktion des Hypophysenvorderlappens und zweitens eine, nach dem Ausfall des Serumlabilitätstestes, anscheinend oft latente Leberparenchymschädigung, aus der ein verminderter Steroidabbau resultiert. Dem Anteil der Androgene, die bei der üblichen Bestimmung der 17-Ketosteroide in das Endresultat mit eingehen, wird nur geringe Bedeutung beigemessen.

Ein Zurückgehen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung bei mangelhafter, insbesondere eiweißarmer Ernährung, führt Sartorius (20) auf Störungen in der Hypophysenfunktion mit verminderter Bildung von corticotropem Hormon zurück.

Die daraus resultierende Unterfunktion der Nebennierenrinde hätte unter anderem auch die verminderte Bildung und Ausscheidung von 17-Ketosteroiden zur Folge.

Von den veränderten Ausscheidungswerten nach Medikamenten ist vor allem die Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung nach Verabreichung von Testosteronabkömmlingen zu nennen.

Die Verabfolgung von ACTH hat nach Z i m m e r m a n n und A b e l i n und Mitarbeiter (20) stets eine erhöhte 17-Ketosteroidausscheidung zur Folge.

M y e r s o n und N e u s t a d t (16) beschreiben eine Erhöhung der Ausscheidung nach Ultraviolettbestrahlung.

Dementsprechend schreiben auch W u und C h o u (6) von höheren Ausscheidungswerten im Sommer.

Mit dem S e l y e ' s c h e n Adaptationssyndrom wird die 17-Ketosteroidausscheidung ebenfalls in Beziehung gebracht.

S t r e s s , worunter S e l y e (26) jede Art von körperlicher Anstrengung, Muskelarbeit, größere Blutungen, Infektionen, Kälteaussetzung usw. versteht, hat nach S e l y e eine Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus der Hypophyse und damit eine Aktivierung der Nebennierenrinde zur Folge.

S a y e r s und S a y e r s (21) konnten nach Stress einen schnellen Wechsel des Ascorbinsäure- und Cholesteringehaltes der Nebennierenrinde feststellen, was nach S a r t o r i u s (20) wiederum in einer veränderten Ausscheidung der 17-Ketosteroide zum Ausdruck kommt.

S e l y e teilt das Adaptationssyndrom in drei Stadien ein:

1. einer Alarmreaktion, in der der Körper alle Abwehrkräfte mobilisiert,
2. einem Stadium des erfolgreichen Widerstandes gegen die schädlichen Einflüsse,
3. einem Stadium der Erschöpfung, das eintritt, wenn die Beanspruchung, der Stress, zu groß wird. Selbst eine geringfügige zusätzliche Belastung kann den Tod herbeiführen.

Seither hat sich erwiesen, daß Stress und AAS bei jedem Krankheitsgeschehen und bei jedem Heilvorgang mehr oder weniger stark beteiligt sind.

In das dritte Stadium des S e l y e ' s c h e n Adaptationssyndroms fügt sich sehr gut der schon früher einmal von Z i m m e r m a n n (32) erhobene Befund ein, nach dem bei erschöpfenden Krankheiten die 17-Ketosteroidausscheidung herabgesetzt sein soll.

C h o u (5) stellte bei 50 Kranken einen niedrigeren 17-Ketosteroid-Titer im Urin fest, als bei Gesunden und dies um so ausgeprägter, je länger die Krankheitsdauer und je stärker die Abzehrung war.

S a r t o r i u s (20) konnte bei zwei Fällen von epidemischer Hepatitis, nachdem sie in Leberdystrophie übergegangen waren, drei Tage vor dem Exitus, extrem niedere Werte beobachten.

Methodik

Wir verwendeten eine für klinische Reihenuntersuchungen ausgearbeitete Methode, modifiziert nach Z i m m e r m a n n , die wie folgt ausgeführt wurde:

Der innerhalb von 24 Stunden ausgeschiedene Urin wurde gesammelt, seine Menge gemessen und 50 cm^3 davon für den folgenden Untersuchungsgang entnommen.

1. Hydrolyse

In einem 150 cm^3 Schliffkolben werden 50 cm^3 des 24-Stunden-Sammelurins mit 5 cm^3 konzentrierter Salzsäure versetzt und 25 Minuten im kochenden Wasserbad am Rückflußkühler gekocht, anschließend sofort abgekühlt.

2. Extraktion

Das abgekühlte Hydrolysat wird in einem 150 cm^3 Scheidetrichter mit 50 cm^3 wasser- und peroxydfreiem Äther eine Minute lang geschüttelt. Nachdem sich die beiden Phasen gut getrennt haben, wird die wässrige Lösung, die noch einen kleinen Teil Steroide enthalten kann, in einem zweiten Scheidetrichter nochmals mit 50 cm^3 Äther durchgeschüttelt. Nach Trennung der Phasen wird die wässrige Phase verworfen.

Die beiden ätherischen Phasen werden vereinigt und zweimal mit je 30 cm^3 gesättigter Sodalösung gewaschen, wobei jeweils die untere Phase verworfen wird. Bei dieser Waschung werden vor allem saure Verunreinigungen entfernt.

Zur Beseitigung der phenolischen Steroide wird anschließend zweimal mit je 30 cm^3 10%iger Natronlauge durchgeschüttelt. Die untere Phase wird ebenfalls verworfen. Schließlich wird mit aqua dest. so lange nachgewaschen, bis der Extrakt neutrale Reaktion zeigt. Prüfung erfolgt mit Lackmuspapier.

Der neutrale Ätherextrakt wird nun noch durch kurzes Schütteln mit etwas Na_2SO_4 völlig entwässert, in einen Schliffkolben filtriert und bei einem Unterdruck über siedendem Wasser eingedampft.

Der abgekühlte Bodensatz wird in 5 cm^3 reinem absoluten Alkohol gelöst.

3. Färbereaktion

Reagentien: 2%ige alkoholische Lösung von reinem m-Dinitrobenzol (in brauner Flasche dunkel aufbewahren), 3 n Kalilauge, reinen absoluten Alkohol, aqua bidest.

Arbeitsgang: In Reagenzglas I wird 1 cm³ Hormonlösung zusammen mit 1 cm³ 3 n KOH und 1 cm³ 2%iger alkoholischer m-Dinitrolösung pipettiert.

In Reagenzglas II pipettiert man 1 cm³ absoluten Alkohol, 1 cm³ Dinitrolösung und 1 cm³ 3 n KOH.

In Reagenzglas III gibt man 1 cm³ Hormonlösung, 1 cm³ absoluten Alkohol, 1 cm³ 3 n KOH.

In Reagenzglas IV pipettiert man 2 cm³ absoluten Alkohol und 1 cm³ 3 n KOH.

Die Reagenzgläser werden gut mit Korken verschlossen, durchgeschüttelt und für 60 Minuten in einen Thermostaten von 25 Grad gebracht.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird der Inhalt jedes Reagenzglases in einen Tropftrichter abgefüllt, mit je 6 cm³ reinem Äther versetzt und durch einmaliges Umkippen extrahiert. Die wässrige Kaliphase, die sich im unteren Teil absetzt, wird abgelassen. Nach einer nochmaligen Waschung und Klärung des ätherischen Extraktes mit 1 cm³ aqua bidest werden die Lösungen in Meßküvetten abdekantiert.

Nun wird Lösung I gegen Lösung II kolorimetriert und Lösung III gegen Lösung IV. Der Extinktionswert II wird vom Extinktionswert I abgezogen. Das Ergebnis ergibt den endgültigen Extinktionswert, mit dessen Hilfe dann die Literkonzentration der 17-Ketosteroiden aus der mit Dehydroisoandrosteron aufgestellten Eichkurve abgelesen werden kann.

Die 17-Ketosteroide erlauben uns ebenso wie die Glucocorticoide einen weitgehenden Einblick in die Reaktionslage des Organismus. Mit ihren Ausscheidungsmengen erfassen wir ja eine partielle Zellfunktion, die mit der Produktion dieses Steroidhormons beauftragt ist. Wir glauben annehmen zu dürfen, daß eine herabgesetzte Reaktionslage sich nicht nur auf die Abschwächung der Vitalität einzelner Zellgruppen beschränkt, sondern die des ganzen Organismus beeinflusst. Demnach geben uns die Ausscheidungsmengen der 17-Ketosteroide einen Anhaltspunkt für die Leistungsfähigkeit einer spezifischen Zellgruppe an, wodurch wir in der Lage sind, Rückschlüsse auf die übrigen Zellgruppen zu schließen.

Die Tabellen I a) und b) und II a) und b) bringen eine Gegenüberstellung der Patienten mit einer guten und einer verminderten Reaktionslage, wobei beide Geschlechter getrennt behandelt werden.

T a b e l l e I a
(männliche Patienten mit guter Reaktionslage)

Alter	Krankheit	vor ACTH	nach ACTH	Heil- oder Operationsverlauf
57 Jahre	Ureterstein	7,5 mg	15,4 mg	guter Heilverlauf
27 "	Ureterstein	16,3 mg	35,4 mg	guter Heilverlauf
52 "	Ösophagus-Ca.	10,6 mg	16,2 mg	guter Operationsverlauf
70 "	Arteriosklerose	10,23 mg	28,16 mg	sehr guter Allgemeinzustand
54 "	Bandscheibenverletzung	12,5 mg	14,6 mg	-
38 "	Wadenbeinfraktur	10,4 mg	20,7 mg	guter Heilverlauf
28 "	Schenkelfraktur	12,3 mg	21,6 mg	guter Heilverlauf
64 "	Prostatahypertrophie	11,5 mg	28,8 mg	sehr guter Operations- und Heilverlauf

T a b e l l e I I a

(Zäunliche Patienten mit verminderter Reaktionslage)

Alter	Krankheit	vor ACTH	nach ACTH	Heil- oder Operations- verlauf
57 Jahre	Sudeck	6,2 mg	13,6 mg	schlechter Heilverlauf
57 "	Sudeck	8,2 mg	8,7 mg	schlechter Heilverlauf
78 "	Prostatahyper- trophie	4,4 mg	7,2 mg	schlechter Heilverlauf
60 "	Magen-Ca	8,9 mg	8,8 mg	schlechter Operations- verlauf
63 "	Prostatahyper- trophie	5,8 mg	7,4 mg	schlechter Heilverlauf
64 "	Prostatahyper- trophie	5,7 mg	9,5 mg	langsamer Heilverlauf
45 "	Nierenstein	11,3 mg	9,5 mg	schlechter Operations- verlauf, langsamer Heilverlauf
60 "	Prostata-Ca und Endangitis	2,8 mg	10,6 mg	langsamer Heilverlauf
64 "	Blasenstein	9,8 mg	10,8 mg	schlechter Heilverlauf
54 "	Spermatocele	10,0 mg	7,2 mg	schlechter Heilverlauf
63 "	Prostata-Ca	2,4 mg	2,0 mg	sehr schlech- ter Zustand
53 "	Verdacht auf Magen-Ca, jedoch o. B.	5,3 mg	6,3 mg	Exitus post operationem

T a b e l l e I b
(weibliche Patienten mit guter Reaktionslage)

Alter	Krankheit	vor ACTH	nach ACTH	Heil- oder Operationsverlauf
50 Jahre	Sudeck	7,3 mg	10,5 mg	guter Heilverlauf
27 "	Sudeck	10,2 mg	25,7 mg	guter Heilverlauf
74 "	Sudeck	6,6 mg	23,0 mg	guter Heilverlauf
66 "	Sudeck	11,9 mg	9,6 mg	guter Heilverlauf
43 "	ren mobilis	3,2 mg	19,9 mg	guter Operations- u. Heilverlauf
62 "	Nierenstein	10,1 mg	13,2 mg	guter Heilverlauf
43 "	gesund	7,8 mg	19,4 mg	-

T a b e l l e II b
(weibliche Patienten mit verminderter Reaktionslage)

Alter	Krankheit	vor ACTH	nach ACTH	Heil- oder Operationsverlauf
56 Jahre	Sudeck	3,4 mg	5,1 mg	schlechter Heilverlauf
73 "	Sudeck und Osteoporose	3,3 mg	5,8 mg	schlechter Heilverlauf
66 "	Sudeck	1,3 mg	7,5 mg	schlechter Heilverlauf
51 "	Sudeck	3,4 mg	4,4 mg	schlechter Heilverlauf
27 "	Ureterstein	7,0 mg	8,5 mg	schlechter Heilverlauf

Die Ausgangswerte der männlichen Patienten, deren Krankheits- und Operationsverlauf sich als besonders günstig erwiesen hatte, lagen meistens über 10 mg bei einem Durchschnittswert von 11,2 mg, während die Ausgangswerte bei den Patienten, die nach einer Operation ad Exitum kamen oder selbst nach kleinen Eingriffen einen sehr langsamen Heilverlauf zeigten bzw. deren Allgemeinzustand eine Operation von vornherein ausschließen ließ oder schließlich, deren Erkrankung keine Heilungstendenz zeigte, regelmäßig unter 10 mg bei einem Durchschnittswert von 6,7 mg lagen.

Bei den Frauen mit guter Vitalitätslage fanden sich stets Werte über 5 mg bei einem Mittel von 8,1 mg, während Krankheiten mit einer schlechten Heilungstendenz und allgemeinem körperlichen Verfall durch 17-Ketosteroidausscheidungsmengen unter 5 mg und einem Mittel von 3,6 mg zum Ausdruck kamen.

Der von Priv. Doz. Dr. Hartenbach in der Chirurgischen Klinik eingeführte ACTH-Stress zur Erfassung des Reaktionsvermögens sowie des Leistungspotentials des Organismus, wurde auf seine Anregung hin auch in unseren Fällen bei den erwähnten Patienten zur Anwendung gebracht.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, reagieren die männlichen Patienten der Gruppe I a mit einem erheblichen Anstieg um durchschnittlich 11,4 mg. Hierbei ist zu erwähnen, daß wir in den seltenen Fällen dieser an sich günstig zu beurteilenden Fällen einen Ausgangswert unter 10 mg antreffen können, der aber nach einem ACTH-Stress um mindestens auf das doppelte erhöht wird.

Die Gruppe II a zeichnet sich in deutlicher Weise von der Gruppe Ia durch nur schwache Mehrproduktion unter dem Einfluß von ACTH ab, und zwar mit einer Durchschnittserhöhung von 1,8 mg.

Die gleichen Verhältnisse finden wir bei unseren weiblichen Patienten. Die Patienten der Gruppe I b reagieren auf einen ACTH-Stress mit einem Durchschnittsanstieg von 9,2 mg, wobei wiederum ein einzelner Fall heraustritt mit einem auffallend niedrigen Anfangswert, der sich auf ACTH um das vierfache erhöht.

Bei der Gruppe II b finden wir ebenso wie bei den männlichen Patienten nur einen geringen durchschnittlichen Anstieg von 2,6 mg.

In vier Fällen überprüften wir die Einwirkung eines 19-Norsteroids, dem stabilisierende Fähigkeiten auf den Mineral- und Eiweißhaushalt zugesprochen werden. Durch seine Verwandtschaft mit den 17-Ketosteroiden, ebenso aber auch mit den Oestronen, schien es uns von Bedeutung, eventuelle Veränderungen der 17-Ketosteroidausscheidung festzustellen.

T a b e l l e

Alter	Krankheit	vor 19-Nor-steroid	nach 19-Nor-steroid	vor ACTH	nach ACTH
36 Jahre	gesund	20,8 mg	6,9 mg	8,5 mg	14,7 mg
76 "	gesund	12,5 mg	10,9 mg	9,3 mg	13,6 mg
54 "	gesund	3,1 mg	5,8 mg	1,2 mg	5,0 mg
74 "	desolent Prostata-Ca	2,4 mg	1,5 mg	5,2 mg	1,2 mg

Diese vier Patienten scheinen nicht geeignet, bindende Aussagen machen zu können.

Die Untersuchungen ergaben bei den gesunden Patienten eine Verminderung der 17-Ketosteroidproduktion bei hohen Ausgangswerten und eine Vermehrung der Ausscheidung bei auffallend niederen Tagesausscheidungsmengen. Ein desolenter Fall mit einem metastasierenden Prostatacarcinom reagierte anfangs mit einer weiteren Erniedrigung seiner an sich darniederliegenden 17-Ketosteroidproduktion, um nach mehreren Tagen eine gewisse Anregung und Erhöhung derselben zu verzeichnen. Auf einen ACTH-Stress reagiert der Patient jedoch mit keinem Anstieg der 17-Ketosteroide, da seine Nebennierenrinde insuffizient zu sein scheint.

Die weiteren Verwendungen dieser Untersuchungen, in dem von Priv. Doz. Oberarzt Dr. W. Hartenbach geführten Laboratorium, scheinen das Ergebnis dieses Stückversuches untermauert zu haben, weswegen wir die Erwähnung unserer Messungen verantworten zu können glauben.

Ein Fall von Hermaphroditismus soll lediglich ein Beitrag dazu sein, daß wir mittels Messung der 17-Ketosteroidausscheidung unter dem Einfluß von Cortison einen Nebennierenrindentumor ausschließen können.

Bei Nebennierenrindentumoren oder Neubildungen außerhalb der Nebennierenrinde kommt es nach Cortisongaben nicht zu einer Änderung der Steroidausscheidung, während bei einer Nebennierenrindenhyperplasie ein deutlicher Abfall der 17-Ketosteroidausscheidung festzustellen ist.

Nach Segaloff, Gordon und Horwitt (22) liegt der Nebennierenrindenhyperplasie eine relative Unfähigkeit der Nebennierenrinde zur Hydroxylierung von C-12-Steroiden in der 11-beta und 21-Stellung zugrunde.

Es kommt zur Bildung inkompletter Nebennierenrindensteroiden, unter denen das 17-Hydroxyprogesteron überwiegt. Diese Verbindung besitzt androgenen Wirkungscharakter und führt zur vermehrten Ausscheidung der 17-Ketosteroiden. Da eine Bremswirkung auf die ACTH-Produktion fehlt, kommt es zur Nebennierenrindenhyperplasie. Verabreicht man Hydrocortison intravenös, so kommt die Bildung inkompletter Nebennierenrindensteroiden in Fortfall, und die Ausscheidung der Steroide im Harn nimmt ab.

Dieses Verhalten der 17-Ketosteroiden fanden wir in unserem Fall bestätigt.

Es handelt sich um eine 25 Jahre alte Patientin mit den typischen Zeichen eines adrenogenitalen Syndroms.

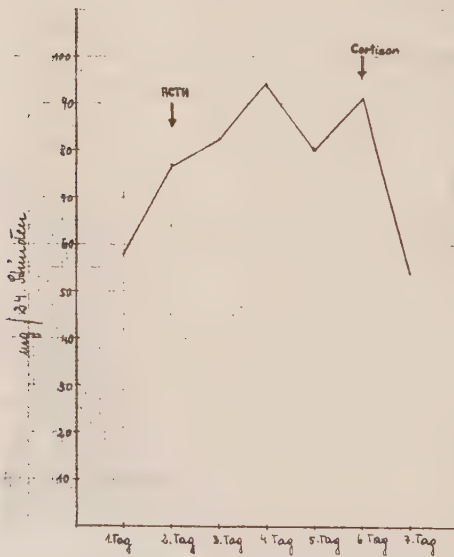
Die 17-Ketosteroiden waren mit 91,8 mg erheblich erhöht, stiegen auf ACTH-Belastung an, und fielen unter der Einwirkung einer Dehydrocortisoninfusion (wir gaben 200 mg Dehydrocortison mit 400 cm³ Traubenzuckerlösung in einer Dauertropfinfusion von 4 bis 5 Stunden) auf 54,6 mg ab.

Die Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde auf ACTH nimmt durch Cortison nicht ab, wenn auch der Anstieg der Harnsteroiden um so deutlicher ist, je geringer die verabfolgten Cortisongaben sind.

Cortison setzt die Ausscheidung der Nebennierenrindensteroiden deut-

lich herab und zwar umso rascher, je größer die verabfolgte Dosis ist.

Die 17-Ketosteroidausscheidung liefert uns nicht nur einen bestätigenden Beweis für eine Überfunktion der Nebennierenrinde bei Patienten mit einem Virilismus, sondern läßt uns mit einem Cortison-test eine Nebennierenrindentumorbildung von einer Rindenhyperplasie abgrenzen.



Einem 72 Jahre alten Patienten mit einer ausgeheilten Cystitis gaben wir eine Infusion mit 200 mg Dehydrocortison, dem in der Literatur eine antagonistische Wirkung zugesprochen wird.

Statt eines Absinkens der 17-Ketosteroidausscheidung fanden wir jedoch eine Erhöhung. Die 17-Ketosteroide stiegen von 7,1 mg auf 9,6 mg.

Wir können nach den Angaben von K ü c h m e i s t e r daraus schließen, daß Cortison nur bedingt antagonistisch wirkt und in großen Mengen über den normalen Bedarf hinaus gegeben in 17-Ketosteroide abgebaut wird.

Neben diesen Patienten haben wir die 17-Ketosteroideausscheidungs-
menge während einer Fraktur und deren Abheilung kontrolliert.

Die Fraktur stellt bekanntlich einen Stress dar, der eine gewisse
Parallele zu dem von uns gesetzten ACTH-Stress zuläßt.

Bei diesem Frakturen-Stress fanden wir eine vermehrte 17-Ketostero-
idproduktion.

Die Zahl der Fälle ist hier so klein, daß diese Kontrolle lediglich
als eine orientierende Untersuchung aufgefaßt werden soll.

In zwei Fällen war eine deutliche Erhöhung der 17-Ketosteroidpro-
duktion am ersten Tag nach dem Unfall zu erkennen. Diese Alarm-
reaktion wurde abgelöst von einem Abfall. Nach etwa acht Tagen
scheint eine Stabilisierung eingetreten zu sein.

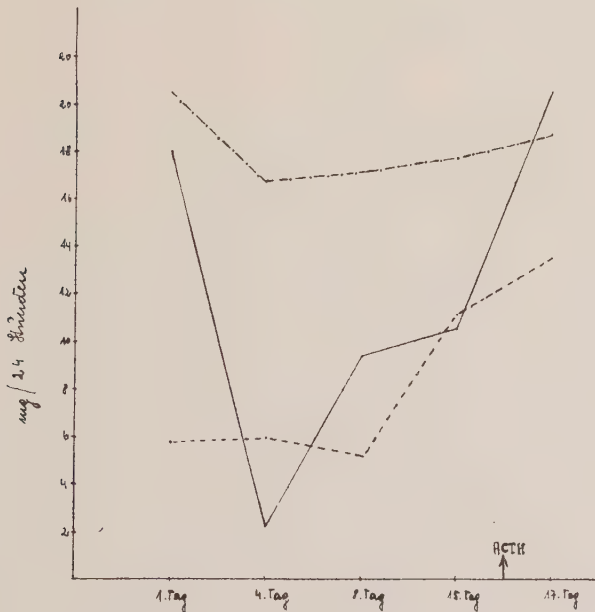
Bei einem Schädeltrauma sowie bei schwersten Verletzungen mit Schock-
zuständen wurden die Zentralfunktionen beeinträchtigt und, wie
scheint, auch die Hypophysen-Leistung gestört. Die 17-Ketosteroid-
produktion war bei diesen Patienten, es handelt sich um eine Frau
und um einen Mann, nur sehr gering und blieb auch in den ersten
acht Tagen gering. eine Stabilisierung tritt, was allerdings nur
in einem Fall festgestellt werden konnte, nur langsam ein.

In vier Fällen überprüften wir die Wiederkehr des normalen Leistungs-
vermögens nach einem ACTH-Stress.

Offenbar scheint bei einem leichten Trauma das volle Reaktionsver-
mögen in der dritten Woche wiederhergestellt zu sein, wobei die so-
gar mitunter erhebliche Mehrproduktion von 17-Ketosteroiden auf
eine gewisse Sensibilisierung der Nebennierenrinde schließen läßt.
Betrachten wir dagegen das Ergebnis bei Patienten mit einem Schock-
zustand, so ist in der dritten Woche die 17-Ketosteroidproduktion
annähernd normal, jedoch scheint das Zusammenspiel von Hypophyse und
Nebennierenrinde noch gestört zu sein, was an dem verminderten An-
stieg der 17-Ketosteroide zu erkennen ist.

Zusammenfassend können wir sagen, daß sich bei einer Verletzung die 17-Ketosteroide anfangs erhöhen, um in der zweiten Woche zur Ausgangslage zurückzukehren.

Die 17-Ketosteroidmessungen gestatten uns die Größe einer cerebralen Schädigung durch die beeinträchtigte Funktion des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zu erkennen.



- ♂ 36 Jahre - leichte Fraktur
-.-.-.-.- ♂ 35 Jahre - mittelschwere Fraktur (schlechter Heilverlauf)
----- ♂ 44 Jahre - schwere Fraktur (Schockzustand)

Besprechung der Ergebnisse

Nach der Theorie von S e l y e ist jede akute Belastung, wie z. B. Verbrennung, Infektion, Verletzung, Operation usw. imstande, eine unspezifische Reaktion der Hypophyse und der Nebennierenrinde in der Weise auszulösen, daß bestimmte Steroidhormone vermehrt produziert werden.

Die von der Nebennierenrinde vermehrt gebildeten Rindenhormone werden im Organismus, vor allem in der Leber, rasch abgebaut, und durch die Niere in Form von veresterten 17-Ketosteroiden ausgeschieden.

Durch die enge Beziehung der neutralen 17-Ketosteroiden mit dem Hypophysen-Nebennierenrinden-System ist uns ein weitgehender Einblick in die Vitalitätslage des Organismus ermöglicht.

Mit Hilfe eines ACTH-Stoßes ist die Möglichkeit gegeben, sich über die hormonelle Ausgangslage der Patienten zu orientieren.

Aus der Stärke des 17-Ketosteroidanstieges kann das Leistungsvermögen sowohl der Hypophyse als auch der Nebennierenrinde bestimmt werden.

Die Ausscheidungswerte zeigen, welchen Eingriff wir einem Patienten zumuten können und welche Schwierigkeiten bei der Überwindung der bestehenden Erkrankung auftreten können.

Unsere Ergebnisse (Tabellen I a und b und II a und b) zeigen, daß Patienten mit einer normalen Hormonausscheidung und einem guten Anstieg nach ACTH-Belastung, Krankheiten und mechanische Traumen leicht überwinden, während Patienten mit niederen Ausscheidungswerten und schwachem Anstieg nach ACTH-Belastung stets eine verzögerte Heilungstendenz aufwiesen oder post operationem ad Exitum kamen.

Wir konnten weiterhin feststellen, daß eine frische Fraktur, die ebenfalls als Stress im Sinne S e l y e ' s aufgefaßt werden kann, eine vermehrte 17-Ketosteroidproduktion zur Folge hat.

In der Beurteilung einzelner Kranker kann die Bestimmung der 17-Keto-

steroidoide für die Klärung des Krankheitsbildes von entscheidender Bedeutung sein.

Wir konnten an Hand der 17-Ketosteroidausscheidung, verbunden mit einem Cortisontest, bei einem Fall von Hermaphroditismus, eine Nebennierenrindentumorbildung von einer Rindenhyperplasie abgrenzen.

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten weiterhin, daß bestimmte Krankheitsbilder offenbar regelmäßig mit einem hormonellen Defizit einhergehen und daß die Krankheiterscheinungen umso mehr in Erscheinung traten, je stärker die hormonelle Insuffizienz war. Nach unseren Beobachtungen gehören dazu vor allem Patienten mit einer Sudeck'schen Erkrankung, Endangiitis und Osteoporose.

Die 17-Ketosteroidoide tragen, wie schon erwähnt, weitgehend zur Klärung von Krankheitsbildern bei. Gelegentlich kann das Ergebnis jedoch auch irreführend wirken. Es ist daher dringend notwendig, wiederholte, zumindest zwei Bestimmungen der 17-Ketosteroidoide, vorzunehmen, wenn man das Ergebnis in die klinische Beurteilung des Krankheitsbildes einplanen will. Es sei auch darauf hingewiesen, daß es für eine klinische Beurteilung der 17-Ketosteroidwerte vor grundsätzlicher Bedeutung ist, die 24-Stunden-Harnmenge gewissenhaft zu sammeln.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, Herrn Professor Dr. F r e y für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes im wissenschaftlichen Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik herzlichst zu danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem verehrten Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Oberarzt Dr. W. H a r t e n b a c h für die freundliche Überlassung des Themas, für das Wohlwollen, die wertvolle Unterstützung und die Ratschläge, welche er mir zur Verfertigung dieser Arbeit angedeihen ließ.

Literaturverzeichnis

- 1 Abelin I. Therap. Umschau 7, 123 (1950)
- 2 Abelin I. u. H. Pfister Klin. Wschr. 28, 790 (1950)
- 3 Bitman J. u. S. L. Cohen J. of biol. Chem. 179, 455 (1949)
- 4 Callow N. H. u. R. K. Callow Biochem. J. 32, 1759 (1938)
- 5 Chou C. Y. Zit. nach Zimmermann, Vitamine und Hormone 5, 124 (1944)
- 6 Chou C. Y. u. Wu H. Clin. J. Physiol. 11, 413 (1937)
- 7 Clark L. C. u. G. D. Kochakian J. biol. Chem. 171, 493 (1947)
- 8 Dingemanse E. u. H. Borchardt u. E. Laqueur Schweiz. Med. Wschr. 67, 670 (1937)
- 9 Dorfmann R. I., B. N. Harwitt, R. A. Shipley, W. R. Fisch Endocrinol. 41, 470 (1947)
- 10 Herrnring G. Ref. 57. Tgg. Dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden 2, 4, (1951)
- 11 Hirschmann H. u. F. B. Hirschmann J. of biol. Chem. 167, 7 (1947)
- 12 Kuchmeister H., G. Pliess u. W. Wilhelm Acta Endocrinol. (Kopenhagen), 20, 39, (1955)
- 13 Landau R., Knowlton, Kenyan Endocrinol. 48, 5, (1951)
- 14 Mason H. L. u. Engstrom W.W. Physiological Reviews, 30/3, 321-347, (1950)
- 15 Mach R. S. Schweiz. klin. Wschr. 80, 173 (1950)
- 16 Myerson u. Neustadt Endocrinol. 25, 7 (1939)
- 17 Polosa P., L. Mughini u. S. di Stefano Pol. endocrinol. (Pisa) 8, 553-567 (1955)

- 18 Rosenkilde H. Inaug. Dissertation Hamburg (1954)
- 19 Samuels L. T., C. Mc. Canlay u. D. M. Sellers J. of biol. Chem. 168, 477 (1947)
- 20 Sartorius H. Klin. Wschr. 28, 772 (1950)
- 21 Sayers G. u. M. A. Sayers Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 16, 162 (1945)
- 22 Segaloff A., D. Gordon, B. N. Horwitt J. Labor. a. clin. Med. 45, 219 (1955)
- 23 Selye H. Canad. Med. Assoc. U. 61, 663 (1949)
- 24 Selye H. Practitioner 163, 393 (1949)
- 25 Selye H. Rev. Canadienne de Biologie 1, 577 (1942)
- 26 Selye H. Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom (Georg Thieme Verlag 1953)
- 27 Sweat M. G. u. L. T. Samuels J. of biol. Chem. 173, 433 (1948)
- 28 Tompsett Analyst 74, 6 (1949)
- 29 Vinke E. u. D. Müller Naunyn Schmiedebergs Arch. 204, 446 (1947)
- 30 Voigt K. D., W. Schroeder, I. Beckmann u. H. Rosenkilde Dtschr. Arch. klin. Med. 202,1 (1955)
- 31 Zimmermann W. Vitamine und Hormone 5, 1, 124, 237, 260 (1944)
- 32 Zimmermann W. Schweiz. Med. Wschr. 35, 805, (1946)
- 33 Zimmermann W. Z. Physiol. Chem. 233, 257 (1935)

Lebenslauf

Am 22. März 1930 wurde ich, Iris S l a j e r , in Hannersdorf Kreis Komotau (Sudetenland) als Tochter des Berufsschuldirektors Ing. Karl Slajer und seiner Ehefrau Marie, geb. Walter, geboren.

Vom Jahre 1936 beginnend besuchte ich die Volksschule in Saaz und anschließend in Görkau. Im September 1940 trat ich in die Oberrealschule in Komotau ein. Infolge der Nachkriegswirren im Jahre 1946 aus der Heimat vertrieben, setzte ich meine Ausbildung an der Oberrealschule mit Gymnasium in Memmingen (Bayern) fort. 1949 legte ich das Abitur an dieser Schule ab.

1950 trat ich in das Leibniz-Kolleg der Universität Tübingen ein und begann mit dem Wintersemester 1951 das Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Im Winter 1952 wechselte ich an die Universität nach München über. Im Sommer 1954 legte ich mein Physikum ab und studiere seither an dieser Universität.

